

Experimentelle Forschung Pharma Schering AG Berlin
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

Histologische Untersuchungen über die
Wirkung des Antiandrogens Cyproteronacetat
auf die Differenzierung innerer und äußerer
Genitalorgane weiblicher
Meerschweinchenfoeten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf-Lothar Kleinecke
aus Viersen

1973

Experimentelle Forschung, Pharm. Fakultät d. Univ. Bonn
Themenkreis: Hormonwirkungen
Lehrstuhl für Pharmakologie, Abteilung für Hormone

Histologische Untersuchungen

Wirkung des Androgens Cypoteronacetat
auf die Differenzierung innerer und äußerer
Geschlechtsorgane weiblicher
Mäuse (Schäferstr.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Original: Dissertation

von Dr. phil. habil. Hans-Joachim Schürmann
an der Universität Bonn
im Jahre 1968

Verlag von

W. de Gruyter

Bonn

Experimentelle Forschung Pharma Schering AG Berlin
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

**Histologische Untersuchungen über die
Wirkung des Antiandrogens Cyproteronacetat
auf die Differenzierung innerer und äußerer
Genitalorgane weiblicher
Meerschweinchenfoeten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf-Lothar Kleinecke
aus Viersen

Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

Korreferent: Prof. Dr. Merker

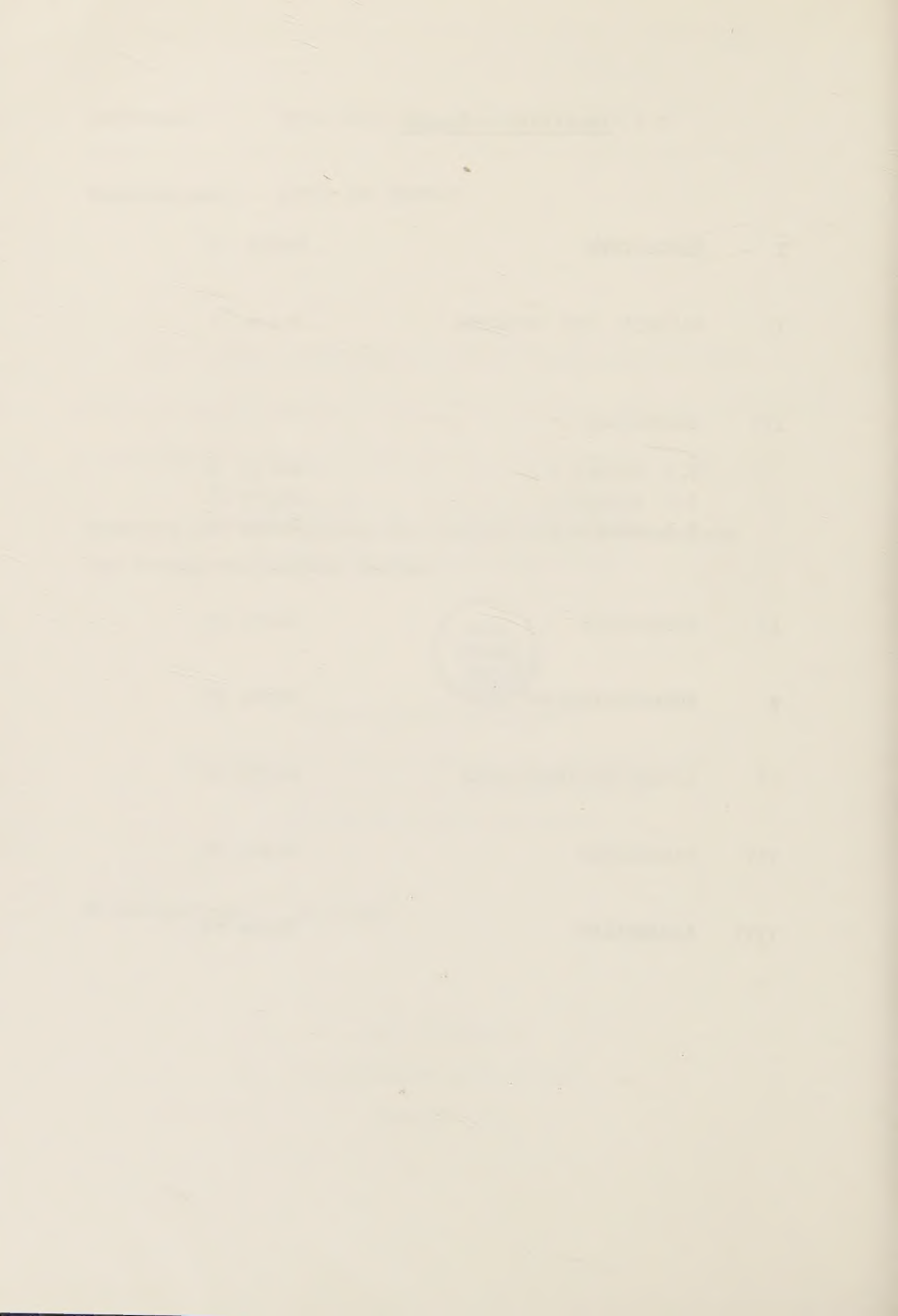
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 22.8.1973

Inhaltsverzeichnis

I	EINLEITUNG	Seite 1
II	MATERIAL UND METHODEN	Seite 4
III	ERGEBNISSE	
	3.1 Gruppe 1	Seite 7
	3.2 Gruppe 2	Seite 17
	3.3 Gruppe 3	Seite 23
IV	DISKUSSION	Seite 27
V	ZUSAMMENFASSUNG	Seite 39
VI	LITERATURVERZEICHNIS	Seite 41
VII	DANKSAGUNG	Seite 48
VIII	LEBENS LAUF	Seite 49



I Einleitung

An der Frage nach der hormonellen Steuerung der Sexualdifferenzierung, die bis heute nicht vollständig gelöst ist, wird seit den Veröffentlichungen von TANDLER und KELLER (1911) sowie LILLIE (1916, 1917) über das "free-martin"-Phänomen intensiv gearbeitet. Beim "free-martin" handelt es sich um eine Geschlechtsmißbildung in Form einer Virilisierung beim weiblichen Rind, hervorgerufen durch eine plazentare Anastomose zwischen weiblichem und männlichem Zwilling, so daß der Übertritt von männlichem Hormon in den genetisch weiblichen Organismus ermöglicht wurde.

DANTSCHAKOFF (1941) und JOST (1946, 1947) beeinflussten die Sexualdifferenzierung weiblicher Foeten mit Androgenen. Es kam zum Persistieren der Wolff'schen Gänge, zur Entwicklung einer Prostata, zur Virilisierung des äußeren Genitale, aber weder zu einer Unterdrückung der Müller'schen Gänge noch zu einer Beeinflussung der Ovarien.

JOST (1946, 1947) implantierte kastrierten männlichen Kaninchenfoeten Testosteronpropionat- bzw. Methyltestosteronkristalle. Eine männliche Differenzierung war die Folge bei persistierenden Müller'schen Gängen. Die intrauterine Kastration genetisch männlicher bzw. weiblicher Kaninchenfoeten führte - unabhängig vom genetischen Geschlecht -

zur Differenzierung in weiblicher Richtung, d. h. zur Entwicklung von Müller'schen Gängen und zur Regression der Wolff'schen Gänge (JOST 1946, 1947).

Mit der Entdeckung der Antiandrogene Cyproteron und Cyproteronacetat ergaben sich neue Wege, das Problem der Sexualdifferenzierung durch spezifische Ausschaltung endogener Androgene zu untersuchen. Die Wirkung des Cyproteronacetats wurde unter diesem Aspekt an verschiedenen Spezies untersucht (NEUMANN und HAMADA, 1963; HAMADA et al., 1963; NEUMANN et al., 1965, 1966, 1970; ELGER, 1966; ELGER et al., 1970 a) und b); STEINBECK et al., 1970; GRÄF und NEUMANN, 1972). Dabei zeigte sich, daß die Injektion von Cyproteronacetat bei trächtigen Muttertieren zu einer unterschiedlich starken Feminisierung im Bereich der inneren und der äußeren Genitalorgane der genetisch männlichen Foeten führte. Unbeeinflußbar waren die Entwicklung der Gonaden, die Regression der Müller'schen Gänge sowie der Descensus testicularum. Diese Versuche stützten die von JOST (1960, 1965, 1966) aufgestellte Vermutung, daß für die weibliche Sexualdifferenzierung keine Induktoren, für die Sexualdifferenzierung in männlicher Richtung dagegen Androgene sowie noch mindestens ein bislang nicht bekannter Faktor notwendig sein müsse. In gleicher Weise wurden auch die Versuchsergebnisse, die sich hinsichtlich der Sexualdifferenzierung bei männlichen Meerschweinchenfoeten unter einer

Cyproteronacetatbehandlung ergaben (GRÄF und NEUMANN, 1972) diskutiert. Bei diesen Versuchen fiel auf, daß neben der erwarteten feminisierenden Wirkung des Cyproteronacetats auf die genetisch männlichen Foeten im Bereich des inneren Genitale der weiblichen Meerschweinchenfoeten überraschend deutliche Virilisierungseffekte aufgetreten waren.

Meine Aufgabe ist es, die Wirkung des Antiandrogens Cyproteronacetat auf die morphologische Sexualdifferenzierung weiblicher Meerschweinchenfoeten, insbesondere auch das Ausmaß der beobachteten Virilisierungseffekte, die durch diese Substanz induziert wurden, zu untersuchen.

II Material und Methode

Vier bis sechs Monate alte Meerschweinchen wurden während des Östrus gedeckt und nur solche Tiere für die folgenden Untersuchungen ausgewählt, bei denen durch Spermiennachweis im Vaginalsekret ein Erfolg der Deckung zu erwarten war. Die Behandlung der Tiere erfolgte mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat (6-Chlor-17-acetoxy-1 α .2 α -methylen-4.6-pregnadien-3.20-dion), das in Form eines Gemisches mit Benzylbenzoat und Rizinusöl (im Verhältnis 1 : 10) in die Muskulatur der hinteren Extremität injiziert wurde. Entsprechend der Aufteilung der Versuchstiere in drei Dosierungsgruppen (s. Abb. A) wurde täglich nach dem Gewicht der Muttertiere die zu injizierende Substanzmenge berechnet.

Der Versuch wurde so angelegt, daß die kritischen Phasen der Sexualdifferenzierung beim Meerschweinchen hinsichtlich der Anlage der inneren und äußeren Genitalorgane innerhalb des Behandlungszeitraumes lagen (GRÄF und NEUMANN, 1972).

Am 46. Tag p. c. erfolgte die Entnahme der Foeten aus den Uteri. In Höhe der Nieren wurden sie durchtrennt und der kaudale Teil unter besonderer Berücksichtigung der Genitalorgane präpariert.

Nach 20-tägiger Fixierung in Bouin'scher Lösung wurde durch

Abbildung A

Versuchsgruppen

Gruppe	Zahl der untersuchten Foeten		CPA mg/kg/Tg	Behandlungs- zeitraum (Tage p.c.)
	♂	♀		
0	8	10	0	—
1	0	7	50	15 - 40
2	0	6	75	15 - 40
3	0	9	100	15 - 40

CPA = Cyproteronacetat

einen senkrechten Schnitt zur Urethraachse das äußere Genitale abgetrennt.

Nach Einbettung in hartem Paraffin wurden Serienschnitte in einer Stärke von 5 μ angefertigt, wobei für den Bereich der inneren Genitalorgane jeder 20. und für den äußeren Genitalbereich jeder 5. Schnitt für die histologische Auswertung verwendet wurde. Die Färbung der Präparate erfolgte mit Haematoxylin und Eosin.

III Ergebnisse

3.1 Gruppe 1

In dieser Gruppe wurden 7 Foeten untersucht. Ovarien, Tuben und Uterus entsprachen weitgehend den Verhältnissen unbehandelter weiblicher Foeten. Eine Vagina war regelmäßig entwickelt, reichte aber nicht, wie bei unbehandelten Tieren, bis in die Phallusregion. Bei allen Foeten dieser Gruppe war sie zugunsten des Sinus urogenitalis verkürzt.

Auffallend war eine starke Stimulierung der männlichen ableitenden Geschlechtswege, der Nebenhodengänge und der Wolff'schen Gänge sowie die Entwicklung einer Prostata. Samenblasenanlagen fanden sich nicht.

Die Nebenhodengangsysteme, von denen bei unbehandelten weiblichen Foeten nur noch Rudimente auffindbar waren, zeigten bei 4 der untersuchten Foeten eine Struktur, die der männlicher Kontrollen fast entsprach. Lediglich bei 2 Foeten fanden sich unscharf begrenzte Lumina und verwaschene Zellgrenzen, jedoch war selbst hier eine geringfügige Stimulierung, verglichen mit den Rudimenten unbehandelter weiblicher Foeten, erkennbar. Die Anzahl der Querschnitte durch die Nebenhodengangsysteme war, verglichen mit den bei männlichen Kontrolltieren, stets geringer (s. Abb. 1).

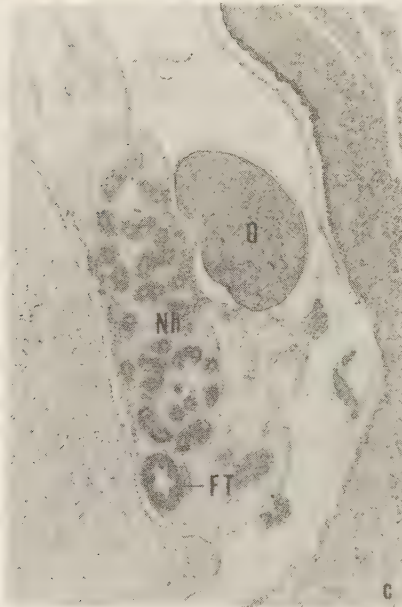
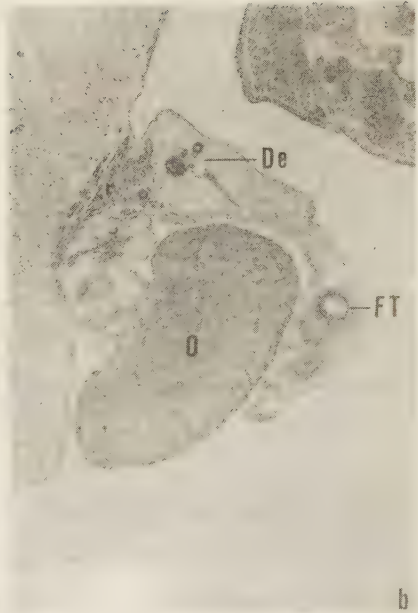
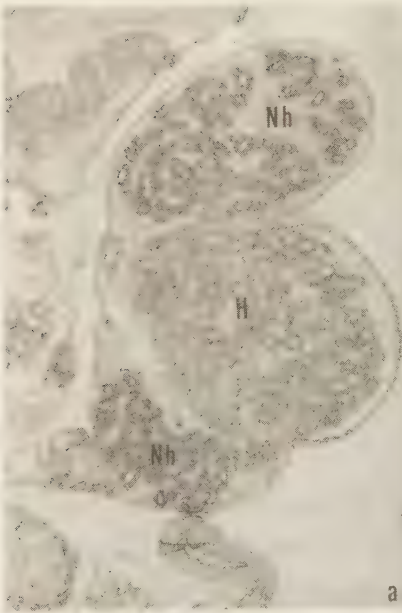


Abbildung 1

Gonaden und Nebenhoden

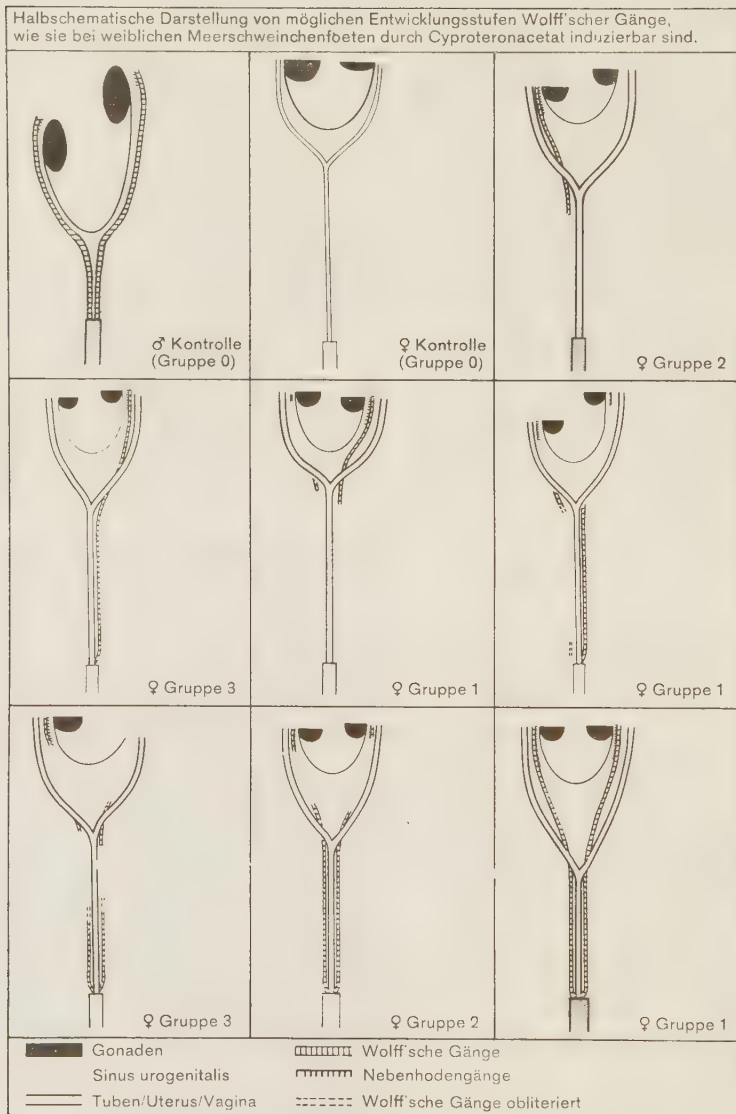
- a) Männliche Kontrolle (Gruppe 0)
Hoden (H), Nebenhoden (Nh)
(40 x).
- b) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Ovar (O), Fallopi'sche Tube (FT),
rudimentäre Ductuli efferentes
(De) (40 x).
- c) Weiblicher Foet (Gruppe 1)
Beachte die starke Stimulierung
des Nebenhodengangsystems
(40 x).

Wolff'sche Gänge waren bei allen untersuchten Foeten in unterschiedlichem Ausmaß entwickelt (s. Abb. B). Bei 2 Foeten kam es rechts- und linksseitig zu einem direkten Anschluß an die Nebenhodengänge, bei weiteren 3 Foeten zu einem einseitigen direkten Anschluß, während die Wolff'schen Gänge der kontralateralen Seite erst unmittelbar vor oder nach der bindegewebigen Vereinigung der Uterushörner auftraten. Ein ununterbrochener Verlauf der Wolff'schen Gänge fand sich bei 5 Foeten, dagegen waren bei einem Foeten lediglich im Bereich der Genitalfalte Wolff'sche Gänge auffindbar. Bei einem weiteren Foeten kam es einseitig sowohl im Bereich der Genitalfalte als auch des Genitalstranges nur zu rudimentären Anlagen eines Wolff'schen Ganges, mit teilweise völlig obliteriertem oder nur sehr kleinem Lumen, während auf der Gegenseite sogar jegliche Anlage eines Wolff'schen Ganges fehlte.

Die Lage der Wolff'schen Gänge entsprach im Bereich der Genitalfalte weitgehend der bei männlichen Kontrolltieren. Im Bereich des Genitalstranges kommt es zu einem Einbau der Wolff'schen Gänge in die Vaginalwand und schließlich zu einer wulstförmigen Vorwölbung der Wand in das Vaginallumen.

Form, Struktur und Lumendurchmesser der Wolff'schen Gänge zeigten teilweise erhebliche Unterschiede im Vergleich zu den Gangsystemen männlicher Kontrolltiere.

Abbildung B



Während sich im Bereich der Genitalfalte hinsichtlich der Form und der Lumina keine Unterschiede im Vergleich zu den Verhältnissen bei männlichen Kontrolltieren fanden, zeigten die Wolff'schen Gänge im gesamten übrigen Verlauf ein größeres, teilweise extrem großes Lumen bei meist nicht mehr runder, sondern ovaler Form. Auch hinsichtlich der Epithelstruktur der Wolff'schen Gänge ergab sich eine Variationsbreite, wie sie in diesem Ausmaß bei männlichen Kontrolltieren nicht beobachtet werden konnten (s. Abb. 9). Eine regelmäßige Anordnung der Zellkerne des Epithels, wie sie bei vergleichbaren männlichen Tieren meist vorgefunden wird, ließ sich nicht feststellen. Im mittleren Bereich des Genitalstranges wird das im übrigen Verlauf meist mehrreihige Epithel einschichtig. Unmittelbar vor der Mündung der Wolff'schen Gänge in die Vagina erscheinen die Epithelzellen stark gequollen, wobei die Kernplasma-Relation deutlich zugunsten des Cytoplasmas, das wasserklar erscheint, verschoben ist.

Eine Prostata war bei allen Tieren dieser Gruppe angelegt. Die Zahl der Sprosse lag jedoch immer unterhalb der bei männlichen Kontrolltieren (s. Abb. 2, Abb. C).

Am äußeren Genitale fanden sich, ebenso wie am inneren Genitale (Entwicklung von Wolff'schen Gängen und einer Prostata) deutliche Verilisierungserscheinungen.

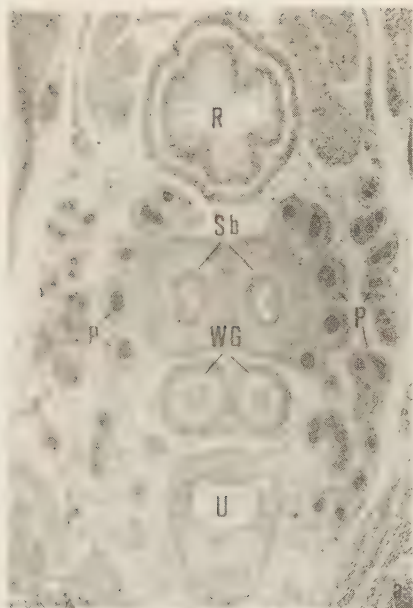
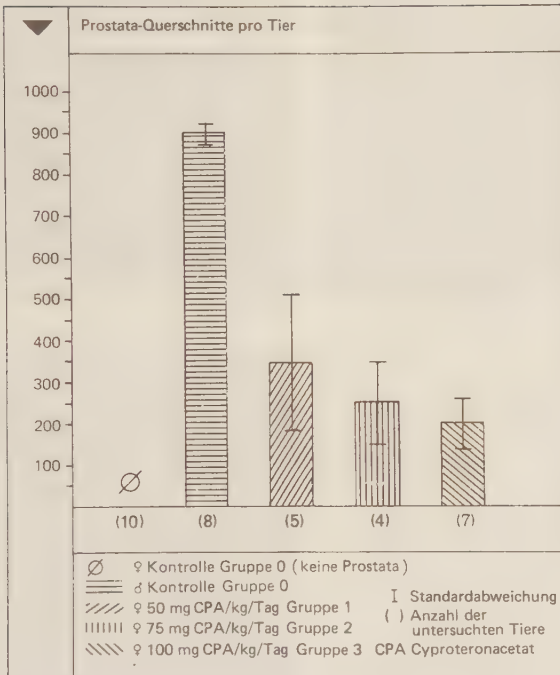


Abbildung 2

Entwicklung der Prostata im Bereich des caudalen Drittels der Genitalfalte

- a) Männliche Kontrolle (Gruppe 0)
Rectum (R), Samenblasen (Sb),
Wolff'sche Gänge (WG),
Prostata (P), Urethra (U) (40 x)
- b) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Vagina (V). Anlagen für Wolff'sche
Gänge oder Prostatasporen
lassen sich nicht finden (40 x).
- c) Weiblicher Foet (Gruppe 1)
Beachte im Gegensatz zu den
Verhältnissen bei weiblichen
Kontrollfoeten (Gruppe 0) die
Ausbildung von Prostatasporen
sowie von Wolff'schen Gängen
beiderseits der Vagina (40 x).

Abbildung C



Entwicklung der Prostata bei weiblichen Meerschweinchenfoeten, wie sie sich nach einer Behandlung mit Cyproteronacetat während embryonaler Differenzierungsphasen darstellt. Die Höhe der Säulen symbolisiert die Anzahl der auf histologischen Serienschnitten sichtbaren Anschnitte der Drüsenkomplexe.

Die Ausdehnung des Sinus urogenitalis erstreckt sich bei weiblichen Kontrolltieren nur auf den Bereich der Phallusspitze. Demgegenüber erreicht der Sinus urogenitalis bei den untersuchten weiblichen Foeten der Gruppe 1 eine Länge, die eher den Verhältnissen, wie sie bei männlichen Kontrolltieren vorliegen, entspricht, wo dieser bereits in Höhe des kaudalen Pols der Prostata im Beckenbereich entsteht (s. Abb. 3). Demzufolge findet sich auf den histologischen Querschnitten im Bereich der äußeren Genitalorgane cranial der Phallusspitze keine Vagina und keine Urethra, sondern ein gemeinsamer Ausführungsgang, der Sinus urogenitalis (s. Abb. 4).

Die Lage der Glandarlamelle, die bei weiblichen Kontrolltieren hufeisenförmig um die Urethra angeordnet ist, während sie bei männlichen Kontrolltieren vollständig den Sinus urogenitalis umschließt, zeigte bei den Foeten der Gruppe 1 ebenfalls deutliche Veränderungen im Sinne einer Virilisierung. Während bei 3 der untersuchten Foeten dieser Gruppe gegenüber weiblichen Kontrolltieren keine wesentlichen Abweichungen hinsichtlich der Anordnung der Glandarlamelle festgestellt werden konnten, bestanden bei den 4 anderen Foeten dieser Gruppe ähnliche Verhältnisse, wie sie bei männlichen Kontrolltieren vorlagen. Die Glandarlamelle war bei diesen Foeten über ein kurzes Stück vollständig geschlossen und der Sinus urogenitalis lag zentral innerhalb dieses Glandarlamellenzylinders (s. Abb. 5 und 6).

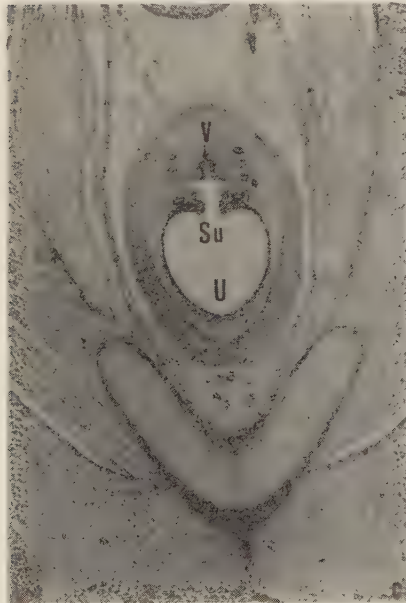
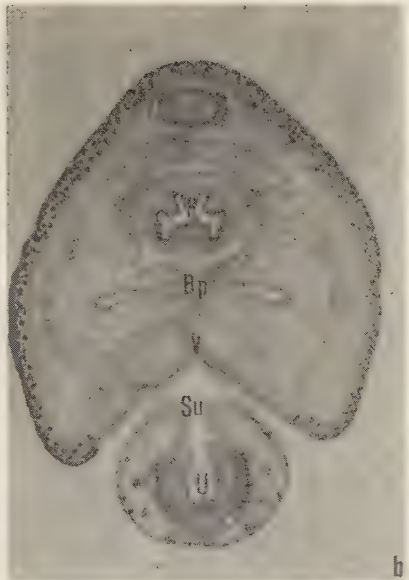


Abbildung 3

Querschnitte jeweils in Höhe des cranialen Ursprungs des Sinus urogenitalis.

- a) Männliche Kontrolle (Gruppe 0)
Einmündung der Ducti ejaculatorii (Dej) in die Urethra (U), deren gemeinsamer Ausführungsgang der Sinus urogenitalis (Su) darstellt, der hier bereits im Beckenbereich entsteht. Rectum (R), Prostata (P) (20 x).
- b) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Vereinigung der Vagina (V) und der Urethra zum Sinus urogenitalis der bei weiblichen Kontrolltieren nur sehr kurz ist, im Phallusbereich. Bursa perinealis (Bp). (20 x)
- c) Weiblicher Foet (Gruppe 1)
Vereinigung der Vagina und der Urethra im Beckenbereich. Verkürzung der Vagina zugunsten des Sinus urogenitalis (40 x).

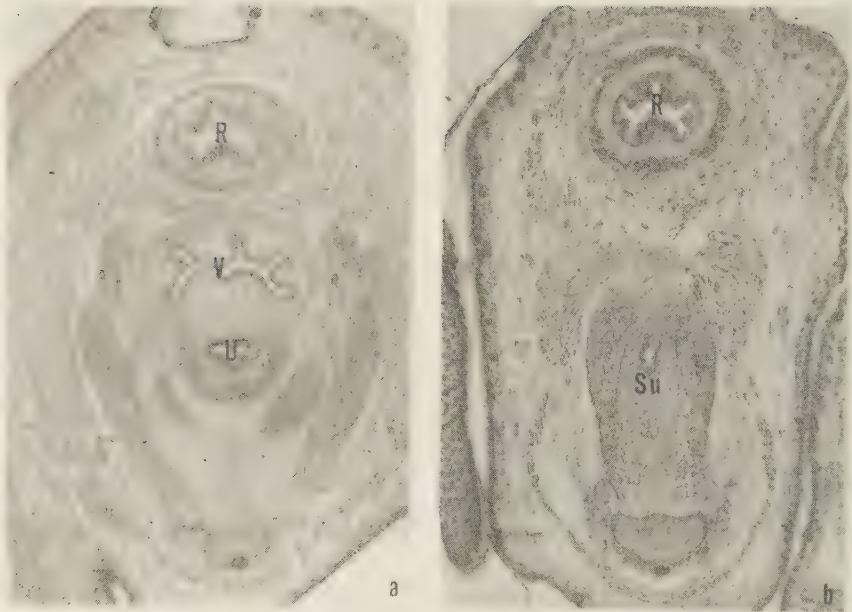


Abbildung 4

Äußeres Genitale; Überblick im mittleren Drittel der Phallusregion.

- a) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Rectum (R), Vagina (V), Urethra (U) (20 x).
- b) Weiblicher Foet (Gruppe 1)
Während bei weiblichen Kontrollfoeten die Vagina und die Urethra über weite Strecken - auch im Bereich des äußeren Genitale - vollständig voneinander getrennt verlaufen, findet sich im gesamten Bereich des äußeren Genitale bei weiblichen Meerschweinchenfoeten, die mit Cyproteronacetat behandelt wurden, lediglich der gemeinsame Ausführungsgang von Vagina und Urethra, der Sinus urogenitalis (Su) (20 x).

3.2 Gruppe 2

In dieser Gruppe standen 6 Tiere zur Auswertung zur Verfügung.

Ovarien (durch einen technischen Fehler konnten bei 4 Tieren die Ovarien histologisch nicht untersucht werden), Tuben und Uteri waren auch hier meist normgerecht entwickelt.

Die Länge der Vagina war bei den in dieser Gruppe untersuchten Foeten zugunsten des Sinus urogenitalis verkürzt. Die Nebenhodengänge, die bei 2 Tieren einseitig entwickelt waren und bei 1 Tier infolge eines technischen Fehlers histologisch nicht ausgewertet werden konnten, zeigten lediglich in einem Fall eine den männlichen Kontrollen entsprechende Struktur. Die Zahl der histologischen Querschnitte der Nebenhodengangsysteme war bei allen 6 untersuchten Tieren geringer als bei den untersuchten Foeten der Gruppe 1. Bei 3 Foeten fielen vergrößerte Lumina auf, bei 2 Tieren fanden sich nur stark rudimentäre Anlagen der Nebenhodengänge, so daß hier nahezu entsprechende Verhältnisse, wie sie bei weiblichen Kontrollen vorliegen, bestanden. Wolff'sche Gänge waren auch in dieser Gruppe bei allen Tieren wiederum in unterschiedlich starkem Ausmaß entwickelt (s. Abb. 7 und Abb. B), jedoch zeigte sich keine so einheitliche Entwicklung wie bei den Foeten der

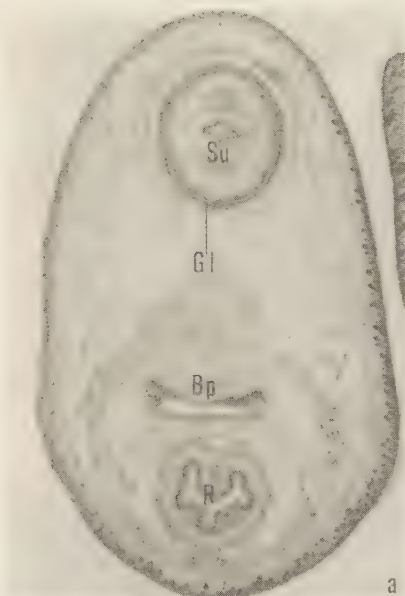


Abbildung 5

Äußeres Genitale; Überblick im Bereich des caudalen Drittels der Phallusregion.

- a) Männliche Kontrolle (Gruppe 0)
Sinus urogenitalis (Su),
Glandarlamelle (Gl), Bursa
perinealis (Bp), Rectum (R)
(18 x).
- b) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Vagina (V), Urethra (U).
Der Sinus urogenitalis ent-
steht erst weiter caudal im
Bereich der Phallusspitze (20 x).
- c) Weiblicher Foet (Gruppe 1)
Im Bereich des äußeren Genitale
liegen hier Verhältnisse vor,
die denen männlicher Kontroll-
foeten vollständig entsprechen
(20 x).



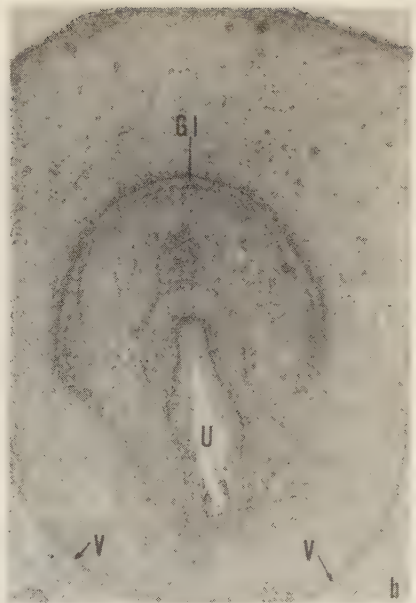
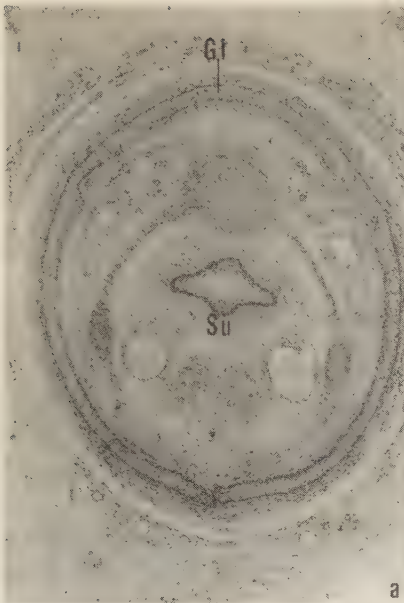
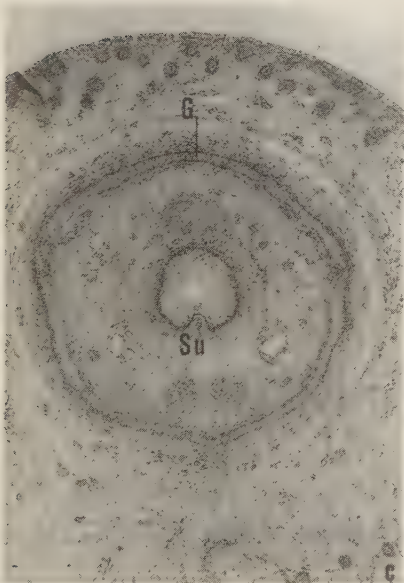


Abbildung 6

Äußeres Genitale; Ausschnittsvergrößerung von Abb. 5



- a) **Männliche Kontrolle (Gruppe 0)**
Der Sinus urogenitalis (Su) liegt zentral in dem vollständig geschlossenen Glandarlamellenzylinder (Gl) (64 x).
- b) **Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)**
Die Glandarlamelle ist dorsalwärts zum Damm hin offen und in dieser Öffnung liegt excentrisch die Urethra (U), die sich wenig später mit der Vagina (V) zum Sinus urogenitalis vereinigt (64 x).
- c) **Weiblicher Foet (Gruppe 1)**
Der Sinus urogenitalis liegt zentral in dem vollständig geschlossenen Glandarlamellenzylinder, wie dies sonst nur für genetisch männliche Foeten typisch ist (s. Abb. 6 a) (64 x).

Gruppe 1. Bei keinem Tier fand sich ein kontinuierlicher cranio-kaudaler Verlauf. Lediglich in einem Fall war ein direkter Anschluß des Wolff'schen Ganges an die Nebenhodengänge nachweisbar, jedoch endete dieser Gang kaudalwärts bereits im Bereich des Corpus uteri blind. Auf der konträren Seite dieses Tieres fehlte die Anlage eines Wolff'schen Ganges vollständig. Bei 3 der untersuchten Foeten war der Aufbau Wolff'scher Gänge teilweise nur in Form kompakter Zellstränge verwirklicht.

Der Verlauf und die Morphologie der Wolff'schen Gänge entsprach den Verhältnissen, wie sie bei der Gruppe 1 beschrieben wurden.

Bei jedem der in dieser Gruppe untersuchten Foeten konnte die Anlage einer Prostata nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Versprossung der Drüsenschläuche war - im Vergleich zu den Ergebnissen, wie sie bei der Gruppe 1 vorgefunden wurden - deutlich geringer (s. Abb. C).

Samenblasenanlagen konnten auch bei den in dieser Gruppe untersuchten Foeten nicht gefunden werden.

Am äußeren Genitale fanden sich entsprechende Verhältnisse, wie sie bereits bei der Gruppe 1 beschrieben wurden. Auch bei den in dieser Gruppe ausgewerteten Foeten war in keinem Fall eine Vagina im Bereich des äußeren Genitale vorhanden, vielmehr war diese zugunsten des Sinus urogenitalis deutlich verkürzt und nur noch im Beckenbereich auffindbar. Hinsicht-

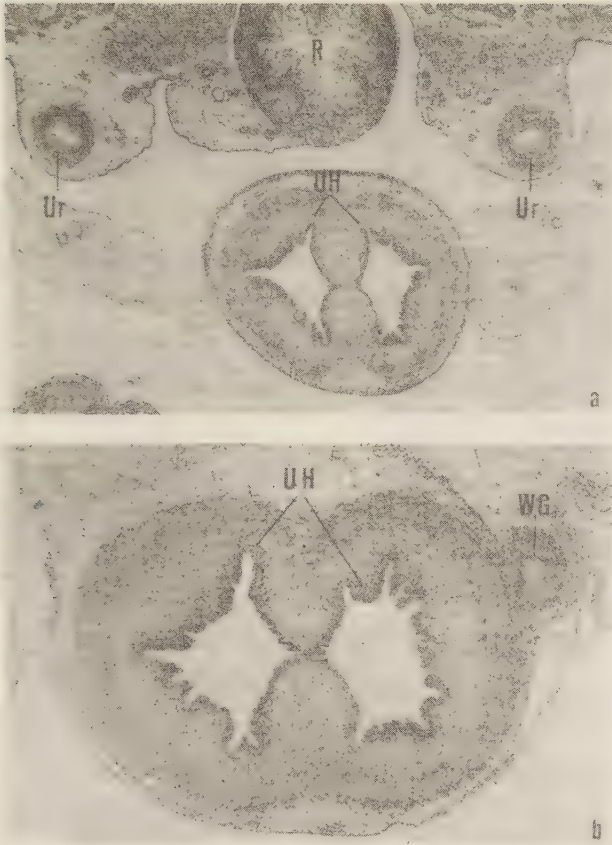


Abbildung 7

Überblick in Höhe der Verschmelzung der beiden Uterushörner zum Corpus uteri.

- a) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Ureter (Ur), Rectum (R), Uterushorn (UH) (40 x).
- b) Weiblicher Foet (Gruppe 2)
Lateral der linken Uteruswand ist ein Wolff'scher Gang (WG) aufgebaut (80 x).

lich des Aufbaus der Glandarlamelle und der Lage des Sinus urogenitalis ergaben sich - wie in Gruppe 1 - keine einheitlichen Verhältnisse. Bei 4 der untersuchten Foeten kam es nicht zum Schluß der Glandarlamelle und der Sinus urogenitalis lag in diesen Fällen jeweils exzentrisch im Bereich der dorsalwärts offenen Glandarlamellenspange. Dagegen kam es bei 2 der untersuchten Foeten zu einem vollständigen Schluß der Glandarlamelle und zu einer zentralen Lage des Sinus urogenitalis innerhalb des Glandarlamellenzylinders.

3.3 Gruppe 3

Für die Auswertung standen in dieser Gruppe 9 Foeten zur Verfügung.

Der gesamte weibliche Geschlechtstrakt zeigte, abgesehen von der Vagina-Sinus-urogenitalis-Relation, ein normgerechtes Bild. Die Verkürzung der Vagina zugunsten des Sinus urogenitalis entsprach den aus den Gruppen 1 und 2 bekannten Verhältnissen.

Nebenhodengänge waren doppelseitig bei 7 der untersuchten Tiere angelegt und zeigten deutliche Zeichen einer Stimulierung. Bei 2 Foeten war nur einseitig ein Nebenhodengangesystem aufgebaut. Das Ausmaß der Stimulierung dieser bei weiblichen Foeten normalerweise nur sehr rudimentären Gangsysteme war unterschiedlich stark, erreichte jedoch in keinem Fall den Grad der Entwicklung wie bei männlichen Kontrolltieren.

Wolff'sche Gänge waren wiederum bei allen Foeten entwickelt, bei 2 Tieren jedoch nur rechtsseitig. Ein Anschluß an die Nebenhodengänge konnte lediglich bei 5 Tieren auf einer Seite festgestellt werden, ein beiderseits kontinuierlicher cranio-kaudaler Verlauf der Wolff'schen Gänge jedoch nur bei einem Tier. Bei 4 Tieren war ein ununterbrochener Aufbau eines Wolff'schen Ganges auf nur einer Seite vorhanden.

Form und Struktur sowie Verlauf der Wolff'schen Gänge entsprachen im wesentlichen den Verhältnissen, wie sie bei den Gruppen 1 und 2 vorlagen (s. Abb. 8 und 9 und Abb. B).

Eine Prostata war bei jedem Tier entwickelt, jedoch fand sich in dieser Gruppe die geringste Anzahl an Sprossen (s. Abb. C und Abb. 8).

Samenblasen waren - in Übereinstimmung mit den diesbezüglichen Befunden der untersuchten Foeten aus Gruppe 1 und 2 - auch bei keinem der in dieser Gruppe ausgewerteten Tiere vorhanden.

Die Befunde der mikroskopischen Untersuchung der histologischen Schnitte der äußeren Genitalorgane zeigten im Vergleich zu den Ergebnissen, wie sie bei den Gruppen 1 und 2 hinsichtlich der Vagina-Sinus-urogenitalis-Relation bereits beschrieben wurden, keine Unterschiede. Dagegen fand sich bei keinem der untersuchten Foeten dieser Gruppe ein vollständiger Schluß der Glandarlamelle, wie dies bei einigen Foeten der Gruppen 1 und 2 der Fall gewesen ist. Dementsprechend lag der Sinus urogenitalis in jedem Fall ekzentrisch im Bereich der dorsalwärts zum Damm hin offenen Glandarlamellenspange.

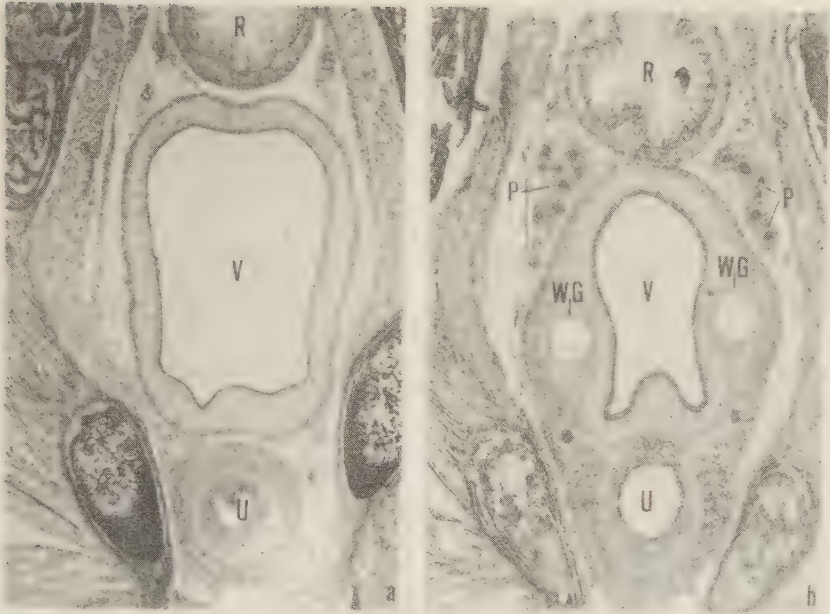


Abbildung 8

Strukturen der inneren Genitalorgane im Bereich des caudalen Abschnittes des Genitalstranges.

- a) Weibliche Kontrolle (Gruppe 0)
Rectum (R), Vagina (V), Urethra (U) (40 x).
- b) Weiblicher Foet (Gruppe 3)
Deutliche Virilisierungserscheinungen im Bereich der inneren Genitalorgane.
Im Bereich der Vaginalwand sind bds. lateral Wolff'sche Gänge (WG) aufgebaut. Außerdem finden sich auch vereinzelt Prostataspresse (P) (40 x).

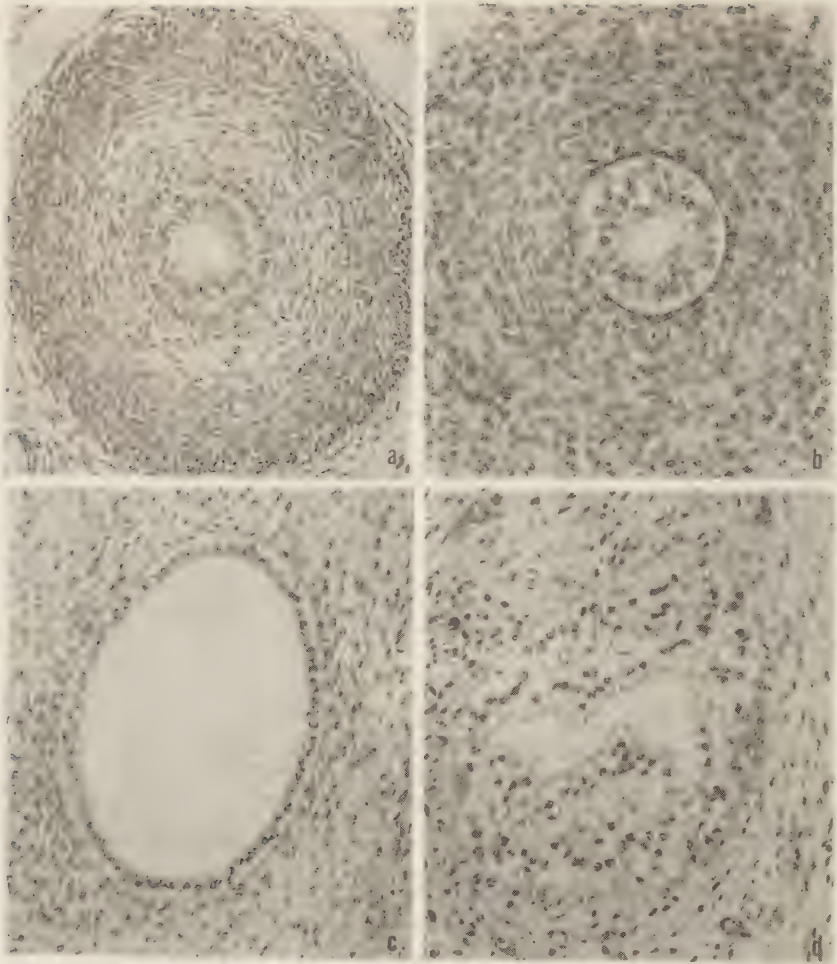


Abbildung 9

Ausschnittvergrößerungen Wolff'scher Gänge

- a) Männliche Kontrolle (Gruppe 0)
Wolff'scher Gang in Höhe des caudalen Drittels
der Genitalfalte (295 x).
- b) Weiblicher Foet (Gruppe 3)
Wolff'scher Gang im caudalen Drittel der Genital-
falte (400 x).
- c) Weiblicher Foet (Gruppe 3)
Wolff'scher Gang im mittleren Drittel des Genital-
stranges (295 x).
- d) Weiblicher Foet (Gruppe 3)
Wolff'scher Gang im caudalen Drittel des Genital-
stranges (400 x).

IV Diskussion

Die Möglichkeit, embryonale Differenzierungsvorgänge durch das Antiandrogen und Gestagen Cyproteronacetat zu beeinflussen, ist seit den Untersuchungen von NEUMANN und HAMADA (1963) sowie HAMADA et al. (1963) bekannt. In zahlreichen nachfolgenden Untersuchungen an verschiedenen Spezies konnte die feminisierende Wirkung dieser Substanz auf genetisch männliche Foeten, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, immer reproduziert werden.

Entsprechende Untersuchungen am Meerschweinchen wurden von GOLDFOOT et al. (1971) und von GRÄF und NEUMANN (1972) gemacht. Die Wirkung dieser Substanz auf weibliche Foeten trat gegenüber den starken antiandrogenen Effekten, die bei männlichen Foeten im Vordergrund standen, in den Hintergrund. So wurden zwar bei Kaninchen (ELGER, 1966; ELGER et al. 1971) die Stimulierung von Wolff'schen Gängen und Vesiculardrüsen beschrieben, diese Effekte aber, zumal sie nur sporadisch auftraten und eine nur geringe Differenzierung aufwiesen, als paradoxe Effekte angesehen.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Applikation von Cyproteronacetat während der kritischen Phasen der Differenzierung der inneren und äußeren Genitalorgane starke Virilisierungseffekte bei weiblichen Meerschweinchenfoeten zu induzieren vermag. Das Ausmaß der Vi-

rilisierung weiblicher Meerschweinchenfoeten durch Cypro-
teronacetat übertraf bei weitem das, wie es bei Kaninchen
gefunden wurde.

Im Vergleich zu den bei weiblichen Kontrollen vorhandenen
rudimentären Nebenhodenanlagen zeigte sich bei weiblichen,
mit Cyproteronacetat behandelten Meerschweinchenfoeten eine
meist deutliche Stimulierung dieser Gangsysteme. Gleich-
zeitig kam es durch das Antiandrogen und Gestagen Cyprote-
ronacetat zum Aufbau von Wolff'schen Gängen, einer Prostata
sowie zu einer Verkürzung der Vagina zugunsten des Sinus
urogenitalis und im Bereich des äußeren Genitale teilweise
zu einem vollständigen Schluß der Glandarlamelle, wie dies
normalerweise nur für genetisch männliche Foeten typisch ist.

Das Ausmaß dieser morphologischen Virilisierungssubstrate
zeigte keine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung. Unabhängig
von der applizierten Dosis ergab sich für den Aufbau der
Wolff'schen Gänge eine sehr große Variationsbreite. Wurden
bei einigen Tieren Wolff'sche Gänge beiderseits im Bereich
der Genitalfalte und des Genitalstranges in voller Länge
ausgebildet und somit Verhältnisse geschaffen, wie sie nor-
malerweise nur bei männlichen Kontrolltieren vorliegen, so
waren bei anderen lediglich einzelne kürzere oder längere
Bruchstücke - entweder im Bereich der Genitalfalte oder im
Bereich des Genitalstranges - einseitig oder beidseitig auf-
gebaut. Merkwürdigerweise wurde in keinem Fall neben der

Stimulierung Wolff'scher Gänge auch eine korrespondierende Stimulierung von Samenblasen vorgefunden, die entwicklungs- geschichtlich morphologisch als Ausstülpungen der Wolff'schen Gänge aufgefaßt werden. Im Gegensatz zu weiblichen Kontrolltieren, bei denen in keinem Fall Prostataanlagen vorhanden sind, zeigten die mit Cyproteronacetat behandelten weiblichen Meerschweinchenfoeten in jedem Fall eine Anlage von Prostatasprossen. Einer nur geringfügigen Versprossung bei einigen Tieren stand bei anderen Foeten eine deutliche Stimulierung dieser Drüsenkomplexe gegenüber, die maximal etwa 50 % des Ausmaßes der Entwicklungshöhe, wie sie bei männlichen Kontrolltieren vorliegt, erreicht. Die Virilisierungseffekte am äußeren Genitale zeigten sich am deutlichsten in der regelmäßig vorhandenen Verkürzung der Vagina, die bei mit Cyproteronacetat behandelten weiblichen Meerschweinchenfoeten im Phallusbereich nicht zur Ausbildung kommt - zugunsten einer Verlängerung des Sinus urogenitalis - sowie am Aufbau der Glandarlamelle, die bei einigen Foeten über eine kurze Wegstrecke vollkommen geschlossen ist. In diesen Fällen kommt es auch zu einer zentralen Lage des Sinus urogenitalis innerhalb des Glandarlamellenzylinders, wie es sonst nur bei männlichen Foeten der Fall ist.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Virilisierungseffekte bei weiblichen Meerschweinchenfoeten durch das Antiandrogen Cyproteronacetat entsprechen in auffallender Weise den Ver-

hältnissen, wie sie DANTSCHAKOFF (1941) bei weiblichen Meerschweinchenfoeten erzielen konnte, deren Mütter mit Testosteronpropionat behandelt worden waren. Aus den Versuchen von DANTSCHAKOFF ergab sich, daß bereits eine einmalige Injektion von 0.1 mg Testosteronpropionat zwischen dem 18. und 22. Tag p. c. zu einem Descensus der Gonaden und dem Aufbau von Nebenhodenkanälchen, Wolff'schen Gängen, Samenblasen und einer Prostata sowie einem penisartigen Organ bei genetisch weiblichen Meerschweinchenfoeten führt. Eine Behandlung mit Testosteronpropionat nach dem 22. Tag p. c. führte - in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung - nur noch zu einer geringfügigen oder zu keiner Virilisierung. Lediglich die Clitoris zeigte sich auch noch gegenüber einer Testosteronpropionat-Behandlung p. p. empfindlich. (Ähnliche Ergebnisse erzielten z. B. auch LIPSCHÜTZ, 1925, 1927; PHOENIX, 1959; DIAMOND, 1963 sowie PAPNICOLAOU, 1934.)

Aus den Untersuchungen von PRICE et al. (1967, 1969) ergibt sich, daß die Differenzierung androgenabhängiger Strukturen der inneren und äußeren Genitalorgane bei Meerschweinchen im wesentlichen zwischen dem 18. und 38. Tag p. c. stattfindet (s. auch GRÄF und NEUMANN, 1972) und dann qualitativ soweit abgeschlossen ist, daß eine gegengeschlechtliche Differenzierung nach diesem Zeitraum hinsichtlich der Morphologie der hier diskutierten Genitalorgane nicht mehr möglich ist.

Ähnliche Ergebnisse, wie sie besonders ausführlich von DANTSCHAKOFF erarbeitet wurden, erzielte die Arbeitsgruppe von PHOENIX, die trächtige Meerschweinchen mit Testosteronpropionat behandelte. Aus ihren Versuchen bezüglich des Sexualverhaltens an genetisch weiblichen Pseudohermaphroditen sowie an postnatal kastrierten Meerschweinchen bei späterer Substitution von Östrogenen bzw. Androgenen zogen die Autoren den Schluß, daß Sexualhormone lediglich während der Foetalzeit eine differenzierende Wirkung auf die "Sexualzentren" besitzen, während danach lediglich quantitativ Einfluß auf die in der Foetalzeit determinierten Zentren genommen werden kann. Somit scheint festzustehen, daß die divergierende Entwicklung einerseits in weiblicher, andererseits in männlicher Richtung während "kritischer Phasen" der intrauterinen Entwicklung stattfindet und die hier getroffene Entwicklungsrichtung Determinationscharakter für die weitere Entwicklung besitzt.

Von welchen Faktoren die Sexualdifferenzierung bei Placentarien abhängig ist, welche Transmittersubstanzen in einem möglichen Regelkreis diese entscheidende, weil determinierende Funktion besitzen, ist auch heute noch in ihrer Vollständigkeit ungeklärt. Die naheliegende Vermutung, daß Sexualhormone eine wesentliche Rolle in diesem Regelkreis spielen, hat sich zumindest teilweise bestätigt. So ist beispielsweise die Differenzierung der Geschlechtswege, der Milchdrüsen sowie die Differenzierung neuraler Zentren,

die das Sexualverhalten regulieren, von der An- bzw. Abwesenheit von Androgenen abhängig, wie dies durch zahlreiche Versuche gezeigt werden konnte. Das Ausmaß dieser Androgenabhängigkeit ist jedoch nicht bei allen Tier-
spezies gleich. Aus den Versuchen, androgenabhängige Differenzierungsvorgänge mit Hilfe des stark wirksamen Antiandrogens Cyproteronacetat zu klären, ergab sich, daß dem Meerschweinchen eine Mittelstellung zwischen dem Kaninchen und der Ratte hinsichtlich des Feminisierungs-
grades männlicher Meerschweinchenfoeten, wie dies durch eine Cyproteronacetatbehandlung erreicht werden konnte, zukommt.

Erstaunlicherweise zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein hohes Maß an Übereinstimmung mit den Ergebnissen, wie sie DANTSCHAKOFF durch eine Testosteronpropionatbehandlung und GRÄF und NEUMANN durch eine Antiandrogenbehandlung bei Meerschweinchenfoeten erzielen konnten. War durch Cyproteronacetat bei männlichen Meerschweinchenfoeten der Aufbau der Wolff'schen Gänge teilweise verhindert worden, so zeigte sich, daß durch die gleiche Behandlung bei weiblichen Meerschweinchenfoeten der Aufbau der Wolff'schen Gänge in fast dem gleichen Umfang induziert werden konnte. Entsprechendes gilt für den Grad der Entwicklung der Prostata und teilweise auch für die Entwicklung der äußeren Genitalorgane. Lediglich der Aufbau der Samenblasen war bei weiblichen Meerschweinchenfoeten nicht induzierbar, während bei männlichen

Meerschweinchenfoeten auch diese Gewebssubstrate unter einer Cyproteronacetatbehandlung deutliche Zeichen einer Regression zeigten.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte erneut gezeigt werden, daß das Zellmaterial für die Strukturen, die normalerweise im heterochromosomalen Geschlecht ausgebildet werden, auch im homochromosomalen Meerschweinchenembryo vorhanden ist, dort aber der spezifische männliche Induktor zur Differenzierung dieser nicht differenzierten Anlagen fehlt. Wie bereits ausführlich beschrieben, ist es möglich, die Differenzierung dieser Zellsubstrate durch Androgene zu stimulieren. Dagegen erwiesen sich Androgene nicht in der Lage, im homochromosomalen Geschlecht die Differenzierung der typisch weiblichen Geschlechtswege zu beeinflussen. Dies ist nur dort möglich, wo ein gemeinsames Zellsubstrat sowohl für die Entwicklung in männlicher als auch in weiblicher Richtung existent ist, also im Bereich der kaudalen Abschnitte der Geschlechtswege. Die Tatsache, daß mit Cyproteronacetat - einer Substanz, die bislang als stark wirksames Antiandrogen und Gestagen bekannt ist - vergleichbare Virilisierungseffekte bei weiblichen Meerschweinchenfoeten erzielbar sind, wie dies durch Androgene möglich ist, ist z. Zt. nicht befriedigend interpretierbar. Möglicherweise kommt dem Cyproteronacetat eine vergleichbare Wirkung - wie sie für zahlreiche Gestagene beschrieben wurde - zu, die teilweise starke androgene Nebenwirkungen

entfalten und somit auch potentiell virilisierend wirken. (Siehe z. B. SUCHOWSKY und JUNKMANN, 1960, 1961; SUCHOWSKY et al., 1967.)

Andererseits zeigte sich, daß die virilisierende Wirkung von Gestagenen, wie beispielsweise von Medroxyprogesteronacetat und Norethisteronacetat durch gleichzeitige Applikation des Antiandrogens Cyproteronacetat aufhebbar sind (CUPCEANCU und NEUMANN, 1969).

Mit Ausnahme der geringfügigen Virilisierungseffekte, wie sie bei genetisch weiblichen Kaninchenfoeten beschrieben wurden, zeigte das Antiandrogen Cyproteronacetat bei keinem der zahlreichen Versuche, die mit der Substanz von der Arbeitsgruppe um NEUMANN durchgeführt wurden, virilisierende Eigenschaften. BLOCH und DAVIDSON (1967) zeigten, daß die intrahypothalamische Implantation von Cyproteron bei nicht kastrierten Ratten zu einer Stimulierung des Wachstums der Hoden, Samenblasen und der ventralen Prostata führt. Möglicherweise ist dieser Effekt so zu erklären, daß die Konzentration des Antiandrogens zwar in der Lage war, den inhibitorischen Effekt des Testosterons auf das Sexualzentrum im Hypothalamus aufzuheben, so daß der durch erhöhte Gonadotropinsekretion stimulierte Testosteronkonzentrationsanstieg zur Wachstumsstimulierung dieser Organe führte, ohne daß die Menge des Antiandrogens ausgereicht hätte, Einfluß auf diese periphere Androgenwirkung zu nehmen.

BEACH und WESTBROOK (1968) konnten keinen hemmenden Einfluß auf das Wachstum des Penisstachels feststellen. Bei kastrierten Ratten führt Cyproteronacetat zu einem deutlichen Wachstum des Penisstachels und zu einer nur geringen Stimulierung der Samenblasen und der ventralen Prostata. Gleichzeitig erwies sich Cyproteronacetat als echtes Antiandrogen, da es in der Lage war, das bei kastrierten Ratten durch exogenes Testosteronpropionat stimulierte Wachstum von Samenblasen, ventraler Prostata und des sehr androgenempfindlichen Penisstachels zu hemmen (BLOCH und DAVIDSON, 1971). Bei männlichen Ratten führte die p.p. Applikation von Cyproteron oder Cyproteronacetat zu einer Stimulierung des Sexualverhaltens, wie Untersuchungen von BLOCH und DAVIDSON (1971) zeigten.

Eine Applikation von Cyproteronacetat während der Foetalperiode und während der ersten 3 postnatalen Wochen bewirkt bei genetisch männlichen Ratten eine Umkehr des Sexualverhaltens, so daß diese Tiere weitgehend gleiches Verhalten zeigen wie vergleichbare weibliche Kontrolltiere (NEUMANN und ELGER, 1966). Bei Meerschweinchen konnte GOLDFOOT et al. (1970) durch eine Behandlung mit Cyproteronacetat während der Foetalperiode diese Umkehr des Sexualverhaltens nicht feststellen, während ETZEL (1973) auch für das Meerschweinchen Verhältnisse vorfand, die denen, wie sie von NEUMANN und ELGER für die Ratte beschrieben wurden, weitgehend entsprechen.

BLOCH und DAVIDSON postulierten auf Grund ihrer Untersuchungen, daß das Antiandrogen Cyproteron bei Ratten auch eine schwache androgene Wirkungskomponente besitzt. Mit dem gleichen Interpretationsmodell wären auch die virilisierenden Wirkungen von Cyproteronacetat - wie sie in geringem Umfang bei weiblichen Kaninchenfoeten und in starkem Maße bei weiblichen Meerschweinchenfoeten auftraten - erklärbar. Wenngleich diese Interpretation meines Erachtens nicht sehr wahrscheinlich ist, so muß doch festgestellt werden, daß eine andere Interpretation auf Grund der derzeitig bekannten Zusammenhänge nicht möglich ist. Unklar bleibt auch, ob diese hypothetische Androgenwirkung des Cyproteronacetats eine Eigenwirkung dieser Substanz ist, oder ob sie andererseits lediglich am Anfang einer Kette der induzierende Faktor ist, an deren Ende Substanzen stehen, die letztlich zu dieser hypothetischen Androgenwirkung führen.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß die erzielten Virilisierungseffekte insofern eventuell "paradoxe Effekte" darstellen, als in unserem Versuch Dosierungen angewandt wurden, die weit oberhalb physiologischer Konzentrationsverhältnisse liegen, zumal beim Meerschweinchen offenbar sehr geringe Hormonkonzentrationen ausreichen, physiologische Funktionen zu erfüllen. Somit könnte auch für Cyproteronacetat postuliert werden, daß diese Substanz beim Meerschweinchen nur in bestimmten

Dosierungsbereichen im wesentlichen antiandrogene und gestagene Wirkungen entfaltet, in sehr hohen Konzentrationen aber auch androgen wirkt, wie dies für jene älteren Antiandrogene - die allerdings meist nur schwache Antiandrogenwirkungen besaßen - der Fall war. Dagegen spricht, daß sowohl beim Kaninchen als auch in unserem Versuch beim Meerschweinchen keine Dosis-Wirkung-Beziehung erkennbar war und auch schon sehr geringe Dosierungen (ca. 1 - 2 mg/kg/Tag) von Cyproteronacetat beim Kaninchen fast die gleiche Wirkung besaßen wie sehr hohe Dosierungen (100 mg/kg/Tag).

Das unterschiedliche Ausmaß der Wirkung von Cyproteronacetat auf die Struktur der inneren und äußeren Genitalorgane weiblicher Foeten bei verschiedenen Tierspezies legt erneut die Vermutung nahe, daß sowohl erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Hormonkonzentrationen bestehen, die vergleichbare Wirkungen zu erzielen vermögen, als auch Unterschiede im Sinne artspezifischer Hormone und Rezeptoren. Das Wirkungsspektrum eines Hormones - ebenso wie dieses eines Hormonantagonisten - muß bei verschiedenen Spezies nicht identisch sein, vielmehr zeigt sich, daß manche Wirkungskomponenten, die bei einer Spezies im Vordergrund stehen, bei einer anderen Spezies nicht aufzutreten brauchen (SUCHOWSKY et al., 1967).

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß mit dieser

Arbeit erneut die von JOST (1946, 1947, 1955) aufgestellte Theorie von der Existenz mindestens zweier Sexualindukto-
ren auch für das Meerschweinchenmodell bestätigt wurde.
Bei männlichen Meerschweinchenfoeten führte Cyproteron-
acetat in unterschiedlichem Ausmaß zur Regression der
Nebenhodengangsysteme, Wolff'scher Gänge, Samenblasen,
Prostata sowie zur weitgehenden Feminisierung der äußeren
Genitalorgane, während die Gonadendifferenzierung, der
Descensus testiculorum und die Regression der Müller'schen
Gänge unbeeinflussbar waren. In gleicher Weise erwiesen
sich die Strukturen, die auch schon bei männlichen Meer-
schweinchenfoeten beeinflussbar waren, bei weiblichen Foe-
ten, wenn auch in "paradoxe" Weise reaktionsfähig, während
die Gonadendifferenzierung, der Descensus sowie die Re-
gression der Müller'schen Gänge, wie dies auch erwartet
wurde, durch Cyproteronacetat nicht beeinflussbar waren.

V. Zusammenfassung

Gravide Meerschweinchen wurden vom 15. - 45. Tag p. c. mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat - in einer Dosis je Gruppe von 50, 75 bzw. 100 mg/kg/Tag - behandelt. Am 46. Tag p. c. wurden die Foeten aus den Muttertieren entfernt und die inneren und äußeren Genitalorgane der genetisch weiblichen Meerschweinchenfoeten histologisch untersucht.

Bei allen untersuchten weiblichen Meerschweinchenfoeten zeigten sich überraschenderweise deutliche Virilisierungseffekte.

Neben einer Stimulierung der Nebenhodengangsysteme war besonders der Aufbau Wolff'scher Gänge sowie einer Prostata auffallend. Dagegen war eine Stimulierung der Samenblasen durch Cyproteronacetat bei weiblichen Foeten nicht induzierbar. Weiterhin waren am äußeren Genitale deutliche Zeichen einer Virilisierung erkennbar. Die Vagina war bei mit Cyproteronacetat behandelten Meerschweinchenfoeten deutlich zugunsten des Sinus urogenitalis verkürzt. Gelegentlich kam es zum vollständigen Schluß der Glandarlamelle, wie dies normalerweise nur im Bereich des äußeren Genitale männlicher Meerschweinchenfoeten typisch ist.

Die Differenzierung der Gonaden sowie der Substrate der Müller'schen Gänge waren nicht beeinflusbar.

Eine deutliche Dosis-Wirkung-Beziehung lag in keinem Fall vor.

Neben der Interpretation der Wirkungsunterschiede von Cyproteronacetat bei verschiedenen Spezies einerseits, als auch bei weiblichen und männlichen Foeten andererseits, wurde auch eine mögliche androgene Wirkungskomponente des Cyproteronacetats auf dem Hintergrund artspezifischer Hormone und Rezeptoren diskutiert.

Eine befriedigende Interpretation der Virilisierungseffekte an weiblichen Meerschweinchenfoeten durch das Antiandrogen Cyproteronacetat ist zur Zeit nicht möglich.

VI. Literaturverzeichnis

Beach, F. A. and W. H. Westbrook (1968).

Morphological and behavioral effects of an
"antiandrogen" in male rats.

J. Endocrinol. 42, 379 - 382.

Bloch, G. J., and J. M. Davidson (1967).

Antiandrogen implanted in brain stimulates
male reproductive system.

Science 155, 593 - 595.

Bloch, G. J., and J. M. Davidson (1971).

Behavioral and somatic response to the
antiandrogen cyproterone.

Horm Behav 2, 11 - 25

Cupceancu, B. und F. Neumann (1963).

Sensibilitätsunterschiede der verschiedenen
Strukturen des Genitaltraktes von weiblichen
Rattenfoeten unter dem Einfluß von Medroxy-
progesteronacetat oder Norethisteronacetat.

Endokrinologie 54, 66 - 79.

Dantschakoff, V. (1941).

Der Aufbau des Geschlechts beim höheren
Wirbeltier.

Jena: Gustav Finke Verlag, 25 - 33, 45 - 48,
311 - 314.

Diamond, M., and W. C. Young (1963).

Differential responsiveness of pregnant and nonpregnant guinea pigs to the masculinising action of testosterone propionate.

Endocrinology 72, 429 - 438.

Elger, W. (1966).

Die Rolle der foetalen Androgene in der Sexualdifferenzierung des Kaninchens und ihre Abgrenzung gegen andere hormonelle und somatische Faktoren durch Anwendung eines starken Antiandrogens. Arch. Anat. Micros. Morphol. Exp. 55, 658.

Elger, W., F. Neumann, H. Steinbeck, and J. D. Hahn (1970 a).

The significance of hormones in mammalian sex differentiations as evidenced by experiments with synthetic androgens and antiandrogens.

In: Gibian, H., Plotz, E. J. (ed.)

Mammalian Reproduction.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer (p. 33 - 44).

21. Colloq. Ges. Biol. Chem. Mosbach/Baden,
April 1970.

Elger, W., H. Steinbeck, B. Cupceancu, and F. Neumann. (1970 b).

Influence of methyltestosterone and cyproterone acetate on Wolffian duct differentiation in female rat fetuses.

J. Endocrinol. 47, 417.

Elger, W., F. Neumann, and R. von Berswordt-Wallrabe (1971).

The influence of androgen antagonists and
progestogens on the sex differentiation of
different mammalian species.

In: Hamburg, M., Barrington, E. J. W.

Hormones in Development

New York: Appleton, Century, Crofts, 651 - 667.

Etzel, V. (1973).

Einfluß eines Antiandrogens (Cyproteronacetat)
auf die Prägung des Sexualverhaltens männlicher
Meerschweinchenfoeten.

Berlin FU: Vet. Med. Diss.

Goldfoot, D. A., J. A. Resko, and R. W. Goy (1971).

Induction of target organ insensitivity of
testosterone in the female guinea-pig with
cyproterone.

J. Endocrinol. 50, 423 - 429.

Gräf, K. - J., and F. Neumann (1972).

Influence of cyproterone acetate on sexual
differentiation of male guinea pigs.

Z. Anat. Entwicklungsgesch. 137, 200 - 220.

Hamada, H., F. Neumann und K. Junkmann (1963).

Intra-uterine antimaskuline Beeinflussung von
Rattenfoeten durch ein stark gestagen wirksames
Steroid.

Acta Endocrinol. (Copenhagen) 44, 380.

Jost, A. (1946/1947).

Recherches sur la differenciation sexuelle de
l'embryon de lapin.

Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 36, 151 - 200;
242 - 315.

Jost, A. (1960).

Mem. Soc. Endocrinol. 7, 49.

Jost, A. (1965).

In: De Haan, R. L., Ursprung, H. (ed.)

Organogenesis

New York: Holt, Rinehart, Winston.

(chap. 24).

Jost, A. (1967).

In: Martini, L., Fraschini, F., Motta, M. (ed.)

Proc. 2nd Int. Congr. Hormonal. Steroids,

Mailand, May 1966.

ICS No. 132, (p. 74).

Lillie, F. R. (1916).

The theory of the free-martin.

Science 43, 611.

Lillie, F. R. (1917).

The free-martin, a study of action of the
sexhormones in the foetal life of cattle.

J. Exp. Zool. 23, 371.

Lipschütz, A. (1925).

Experimenteller Hermaphroditismus und der
Antagonismus der Geschlechtsdrüse I.

Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere
207, 548 - 562.

Lipschütz, A. (1927).

On a peculiar type of intersexuality in the guinea pig.

J. Exp. Biol. 4, 227.

Neumann, F. und H. Hamada (1963).

Intrauterine Feminisierung männlicher Rattenfoeten durch das stark gestagen wirksame 6-chlor- Δ^6 -1.2 α -methylen-17 α -hydroxyprogesteronacetat.

10. Symp. Deut. Gesell. Endocrinol., Wien.

Neumann, F., U.-D. Richter und P. Günzel (1965).

Wirkungen von Antiandrogenen.

Zentralbl. Veterinaermed. 12, 171.

Neumann, F., W. Elger, and M. Kramer (1966).

The development of a vagina in male rats by inhibiting the androgen receptors with an antiandrogen during the critical phase of organogenesis.

Endocrinology 78, 628.

Neumann, F., and W. Elger (1966).

Permanent changes in gonadal function and sexual behavior as a result of early feminization of male rats by treatment with an antiandrogenic steroid.

Endocrinology 50, 209 - 224.

Neumann, F., W. Elger, and H. Steinbeck (1970).

Antiandrogen and reproductive development.

Phil. Trans. Roy Soc. London, Ser. B 259, 179.

Papanicolaou, G. N., and E. A. Falk (1934).

Action of pregnancy urine extract (Pollutein)
on the external genitalia of female guinea pigs.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31, 750 - 751.

Phoenix, C. H., R. W. Goy, A. A. Gerall, and W. C. Young
(1959).

Endocrinology 65, 369.

Price, D., E. Ortiz, and J. P. Zaaijev (1967).

Organ culture studies of hormone secretion in
andocrine glands of fetal guinea pigs.

III the relation of testicular hormone to
sex differentiation of the reproductive ducts.

Anat. Rec. 157, 27.

Price, D., J. P. Zaaijev, and E. Ortiz (1969).

Hormonal influences on genetic expression as
demonstrated in organ culture studies of
reproductive ducts of fetal guinea pigs.

Proc. Kan. Ned. Akad. Wetensch. Ser. C. 72, 370.

Suchowsky, G. K. und K. Junkmann (1960).

Zur Frage der Virilisierung der Föten durch
Behandlung der Mutter mit Gestagenen.

Geburtsh. Frauenheilk. 20, 1020 - 1023.

Suchowsky, G. K., and K. Junkmann (1961).

A study of the virilizing effect of progestogens
on the female rat fetus.

Endocrinology 68, 342 - 349.

Suchowsky, G. K., E. Turolla, and G. Arcari (1967).

Studies of the so-called virilizing effects of
steroids in female rat fetuses.

Endocrinology 80, 255 - 262.

Steinbeck, H., F. Neumann, W. Elger (1970).

Effect of an antiandrogen on the differentiation
of the internal genital organs in dogs.

J. Reprod. Fertil. 23, 229.

Tandler, J. und K. Keller (1911).

Über das Verhalten des Chorions bei verschieden-
geschlechtlicher Zwillingsgravidität des Rindes
und über die Morphologie des Genitals der weib-
lichen Tiere, welche einer solchen Gravidität
entstammen.

Deut. Tierärztl. Wochenschr. 10.

VII.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und für die mir gewährte Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Priv. - Doz. Dr. F. Neumann.

Herrn Dr. K. - J. Gräf bin ich für zahlreiche Anregungen und Ratschläge dankbar.

Weiterhin gilt mein Dank zahlreichen Mitarbeitern der Abteilung für Endokrinpharmakologie, insbesondere Frau Stock, die mir bei der Erstellung der Fotos eine wertvolle Hilfe war.

VIII.

Lebenslauf

Am 4. März 1942 wurde ich als Sohn des Oberleutnants Werner Kleinecke und seiner Ehefrau Gisela Kleinecke, geb. Habild, in Viersen im Rheinland geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1948 an in Magdeburg, später in Braunschweig und Wiesbaden, wo ich 1953 in die Sexta des Gutenberg-Gymnasiums eintrat.

Ostern 1963 bestand ich am Neusprachlichen Gymnasium Dr. Richter in Kelkheim mein Abitur.

Nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich am 9. Juni 1965 mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Am 15. März 1966 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 16. Februar 1968 die ärztliche Vorprüfung und am 2. September 1971 mein Medizinisches Staatsexamen.

Seit Absolvierung meiner Medizinalassistentenzeit in Berlin am 30. September 1972 bin ich in der Inneren Abteilung des Kreis- und Stadtkrankenhauses Alfeld/Leine als Assistenzarzt beschäftigt.

Im Department für Endokrinpharmakologie der Firma Schering war ich seit Oktober 1969 als Doktorand tätig.

